



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی استان اردبیل

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت اخذ درجهٔ دکتری رشتهٔ پزشکی

عنوان:

مقایسه تأثیرات ترکیب درمانی اریترومايسين و ایزوترتینوئین با دوز  
پایین با اریترومايسين و فلوتامید با دوز پایین در آکنه شدید خانم ها

استاد راهنما:

دکتر حسن عدالتخواه

استاد مشاور:

دکتر سعید صادقیه اهری

نگارش:

صفا موسوی

بهار ۱۳۹۳

شماره پایان نامه:

۰۴۷۴

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

تقدیم به :

پدر دل‌سوز و مادر مهربانم

تقدیم به آن دو که وجودشان برایم از هر مددکی والاتر و بالاتر است

آنان که وجودم برایشان همه رنج بود و وجودشان برایم همه مهر

آنان که راست قاطعی ام در شکستی قاتشان تجلی یافت

توانشان رفت تا به توانایی برسم، مویشان سپید گشت تا رو سپید بانم

آنان که فروغ محاکشان، گرمی کلامشان و روشنی رویشان سرمایه های جاودانی زندگی من است

در برابر وجود کرامی شان زانوی ادب بر زمین می زنم و بادی ملو از عشق و خضوع دستان پر مهرشان

رامی بوسم.

تقدیم به:

برادر و خواهران مهربانم

سیده، سعید و لیلیا

به پاس وجود پاک و دوست داشتنی شان که یارِ یکر من در این امر مهم بودند و همواره مایه شادی و دلگرمی ام بوده اند و هستند و صمیمیت و

یک رنگی شان را تا انتهای آبی آسمان دوست دارم.

تقدیم به:

استاد بزرگوارم دکتر حسن عدالتخواه

او که به من نشان داد که باید راهی باشد...

و او که قدم به قدم برای این پایان نامه مرایاری کرد

او که عشق مرا به آموختن ستود اما سایش لایق اوست که عشق به آموختن را به من آموخت و من به افتخار شاگردی اش می‌بالم.

## تقدیر و تشکر

شکر شایان نثار ایزد منان که توفیق را رفیق راهم ساخت تا این پایان نامه را به پایان برسانم .

بدین وسیله از جناب آقای دکتر حسن عدالتخواه استاد راهنمای گرانقدر اینجانب که در کلیه مراحل انجام این پایان نامه همواره از راهنمایی ها و نظرات ارزنده خود مرا بهره مند نمود تشکر و قدردانی می نمایم.

از استاد گرامی جناب آقای دکتر سعید صادقیه اهری، که زحمت مشاوره این رساله را متقبل شدند تشکر و قدردانی می نمایم.

از اساتید فرزانه و دلسوز، جناب آقای دکتر مجید رستمی، جناب آقای دکتر جعفر محمدشاهی و سرکار خانم دکتر افشان شرقی که زحمت داوری این پایان نامه را کشیدند تشکر و قدردانی می نمایم.

از پدر و مادر عزیز و مهربانم که در سختی ها و دشواری های زندگی همواره یآوری دلسوز و فداکار و پشتیبانی محکم و مطمئن برایم بوده اند تا من به جایگاهی که اکنون در آن ایستاده ام برسم تقدیر و تشکر می نمایم.

از برادر و خواهران عزیزم، دکتر سپیده موسوی ، دکتر سعید موسوی و دکتر لیلا موسوی که همواره مایه شادی و دلگرمی ام بوده اند و هستند و یاریگر من در این امر مهم بوده اند تشکر و قدردانی می نمایم.

از دوستان عزیزم، دکتر دانیال جعفرلو ، دکتر ناهیده صادقی و دکتر سوسن براری و تمامی

دوستانی که طی این سالیان دراز خاطرات و لحظات به یادماندنی را در کنار هم و در دفتر خاطراتمان ثبت کردیم و همواره یاریگر من بوده اند تقدیر و تشکر می نمایم.

و با تشکر خالصانه خدمت همه کسانی که به نوعی مرا در به انجام رساندن این مهمیاری نموده اند.

## چکیده:

### مقایسه تاثیرات ترکیب درمانی اریتروما سین و ایزوترتینوئین با دوز پایین با اریتروما سین و فلوتامید با دوز پایین در آکنه شدید خانم ها

**مقدمه:** آکنه التهاب مزمن واحدهای پیلوسباسه است. آکنه در درصد قابل توجهی از بیماران منجر به اسکار و عوارض شدید روحی و روانی می شود. تاثیرات درمانی با آنتی بیوتیک های خوراکی متفاوت است. در افراد جوان با تولید چربی زیاد در پوست، کارائی آنتی بیوتیک ها کم است. هدف این مطالعه مقایسه تاثیرات توام اریتروما سین و ایزوترتینوئین با دوز پائین خوراکی با اریتروما سین و فلوتامید با دوز پائین درخانم های با آکنه نوع شدید است.

**مواد و روشها:** در یک مطالعه کارآزمایی بالینی و تصادفی شده تعداد ۸۰ نفر خانم با آکنه نوع شدید در دو گروه وارد مطالعه شدند. گروه اول روزانه ۸۰۰ میلی گرم اریتروما سین در دو دوز منقسم توام با ایزوترتینوئین خوراکی ۲۰ میلی گرم دو روز در میان (یک روز برداشت دارو و دو روز استراحت) و گروه دوم روزانه ۸۰۰ میلی گرم اریتروما سین در دو دوز منقسم توام با فلوتامید خوراکی روزانه ۶۲/۵ میلی گرم دریافت کردند. طول دوره مطالعه دو ماه بود. بیماران قبل از شروع درمان و انتهای درمان تحت آزمایش تست های کبدی در هر دو گروه و آزمایشات چربی خون در گروه ایزوترتینوئین قرار گرفتند. ارزیابی درمان با سرشماری ضایعات، محاسبه اندکس شدت آکنه بود.

**یافته ها:** در مطالعه حاضر تعداد ۴۰ نفر در هر گروه وارد مطالعه شدند. در گروه فلوتامید تعداد ۲۹ نفر و در گروه ایزوترتینوئین تعداد ۳۲ نفر مطالعه را به اتمام رساندند. میانگین درجه آکنه در گروه فلوتامید در شروع مطالعه بر اساس سیستم AGAGS  $35/1 \pm 0/8$  و در انتهای درمان به  $17/5 \pm 1/5$  کاهش یافت. این میزان در گروه ایزوترتینوئین در شروع مطالعه  $34/6 \pm 0/8$  و در انتهای مطالعه  $19/3 \pm 1/7$  کاهش یافت. این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود ( $p=0/43$ ).

میانگین اندیکس شدت آکنه در شروع درمان در گروه فلوتامید  $195/9 \pm 15$  و در انتهای درمان به  $52/8 \pm 5/8$  کاهش یافت و میانگین در انتهای درمان به میزان  $143/1$  (  $73/04\%$  ) عدد کاهش داشت.

میانگین اندیکس شدت آکنه در شروع درمان در گروه ایزوترتینوئین  $247/8 \pm 19/7$  و در انتهای درمان به  $76/3 \pm 12/5$  کاهش یافت و میانگین در انتهای درمان به میزان  $171/5$  (  $69/2\%$  درصد ) عدد کاهش داشت. این اختلاف کاهش در دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود ( $p=0/15$ ).

**نتیجه گیری:** تاثیرات درمانی در هر دو گروه (توام ایزوترتینوئین خوراکی با اریتروما سین و فلوتامید خوراکی با اریتروما سین) در آکنه نوع شدید بسیار قابل قبول بوده و می توان این روش توام درمانی را جایگزین بهتری نسبت به درمان های دوزهای بالای تک درمانی ایزوترتینوئین خوراکی و فلوتامید خوراکی مطرح کرد.

کلمات کلیدی: آکنه، ایزوترتینوئین خوراکی ، فلوتامید خوراکی ، اریتروما سین خوراکی ، درمان توام

## فهرست علائم اختصاری

GAGS: Global Acne Grading Score

ASI: Acne Severity Index

ACTH: Adrenocorticotrophic Hormone

DHEA-S: Dehydroepiandrosterone Sulfate

DHT: Dehydrotestosterone

SHBG: Sex Hormone Binding Globulin

FFA: Free Fatty Acid

OCP: Oral Contraceptive Pill

CPA: Cyproteron Acetate

FDA: Food and Drug Administration

UV: Ultra Violet

ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate

IL: Interleukin

CBC: Complete Blood Count

LFT: Liver Function Test

ICP: Intra Cranial Pressure

G6PD: Glucose 6 Phosphate Dehydrogenase Deficiency

PCO: Polycystic Ovary



## فهرست مطالب

عنوان	صفحه
چکیده	
فصل اول : کلیات	
۱-۱ مقدمه و بیان مسئله.....	۲
۱-۲ تعریف واژه ها.....	۴
۱-۳ اهداف و فرضیات.....	۶
۱-۳-۱ هدف کلی.....	۶
۱-۳-۲ اهداف اختصاصی.....	۶
۱-۳-۳ فرضیات.....	۷
۱-۴ اهداف کاربردی.....	۷
فصل دوم : پیشینه تحقیق	
۲-۱ مروری بر سبوم و ترکیب آن.....	۹
۲-۲ مروری بر اتیولوژی آکنه و پاتوژنز آن.....	۱۰
۲-۳ عوامل فیزیکی و محیطی موثر بر روی آکنه.....	۱۲
۲-۴ تقسیم بندی اشکال آکنه.....	۱۴
۲-۵ سایر اشکال بالینی آکنه.....	۱۷
۲-۶ تشخیص های افتراقی آکنه.....	۱۹
۲-۷ مروری کلی بر درمان آکنه.....	۲۱
۲-۷-۱ داروهای کومدولیتیک موضعی.....	۲۱
۲-۷-۲ درمان های سیستمیک.....	۲۳
۲-۷-۳ آنتی بیوتیک های سیستمیک.....	۲۳
۲-۷-۴ درمان های هورمونی.....	۲۴
۲-۷-۵ سایر درمان های خوراکی آکنه.....	۲۸
۲-۷-۶ درمان های فیزیکی آکنه.....	۳۰
۲-۸ مطالعات انجام شده در ایران.....	۳۱
۲-۹ مطالعات انجام شده در جهان.....	۳۳

## فصل سوم : مواد و روش ها

۳-۱	نوع مطالعه.....	۳۶
۳-۲	محیط پژوهش.....	۳۶
۳-۳	جامعه آماری و حجم نمونه.....	۳۶
۳-۴	معیار ورود.....	۳۶
۳-۵	معیار خروج.....	۳۷
۳-۶	روش گردآوری اطلاعات و روش اجرای طرح.....	۳۷
۳-۷	روش تجزیه و تحلیل داده ها و بررسی آماری.....	۳۸
۳-۸	ملاحظات اخلاقی.....	۳۹
۳-۹	محدودیت مطالعه.....	۳۹
۳-۱۰	متغیرهای مطالعه.....	۳۹

## فصل چهارم : نتایج

۴-۱	نتایج.....	۴۱
-----	------------	----

## فصل پنجم : بحث و نتیجه گیری

۵-۱	بحث.....	۵۴
۵-۲	محدودیت ها.....	۶۰
۵-۳	نتیجه گیری.....	۶۱
۵-۴	پیشنهادهات.....	۶۲

## پیوست ها

پیوست الف-۱)	نمونه پرسشنامه.....	۶۴
منابع	.....	۶۷

## فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول ۱-۱: مناطق ششگانه سیستم درجه بندی جهانی آکنه .....	۵
جدول ۴-۱: توزیع فراوانی سن خانم های مبتلا به آکنه شدید در دو گروه دارویی .....	۴۱
جدول ۴-۲: توزیع فراوانی شغل بیماران مبتلا به آکنه متوسط در دو گروه دارویی .....	۴۲
جدول ۴-۳: توزیع فراوانی سابقه کیست های تخمدانی در خانم های مبتلا به آکنه شدید در دو گروه دارویی .....	۴۳
جدول ۴-۴: توزیع فراوانی وجود درماتیت سبوریه در خانم های مبتلا به آکنه در دو گروه دارویی قبل از درمان .....	۴۳
جدول ۴-۵: توزیع فراوانی شکایت از چربی پوست در خانم های مبتلا به آکنه در دو گروه دارویی قبل از درمان .....	۴۴
جدول ۴-۶: توزیع فراوانی شکایت از تیره شدن پوست در خانم های مبتلا به آکنه در دو گروه دارویی قبل از درمان .....	۴۴
جدول ۴-۷: مدت زمان ابتلا به آکنه به سال در خانمهای مبتلا به آکنه شدید در دو گروه دارویی .....	۴۵
جدول ۴-۸: تفاوت میانگین Score بیماران دو گروه مبتلا به آکنه شدید در بدو ورود به مطالعه .....	۴۵
جدول ۴-۹: مقایسه ASI در دو گروه درمانی ایزوترتینوئین و فلوتامید در بدو ورود به مطالعه .....	۴۶
جدول ۴-۱۰: مقایسه میانگین کل کومدون در دو گروه دارویی در فواصل دوماهه درمان .....	۴۶
جدول ۴-۱۱: مقایسه میانگین کل پاپول در دو گروه دارویی در فواصل دوماهه درمان .....	۴۷
جدول ۴-۱۲: مقایسه میانگین کل پوسچول در دو گروه دارویی در فواصل دوماهه درمان .....	۴۷
جدول ۴-۱۳: مقایسه میانگین کل ندول در دو گروه دارویی در فواصل دوماهه درمان .....	۴۸
جدول ۴-۱۴: روند تغییرات میانگین Score آکنه در بیماران مبتلا به آکنه شدید در دو گروه دارویی .....	۴۸
جدول ۴-۱۵: روند تغییرات Score آکنه در بیماران در دو گروه دارویی .....	۴۹
جدول ۴-۱۶: روند تغییرات میانگین ASI در فواصل دو ماهه درمان بیماران مبتلا به آکنه در دو گروه دارویی .....	۵۰
جدول ۴-۱۷: مقایسه روند تغییرات ASI در فواصل دو ماهه درمان در سه گروه دارویی .....	۵۱
جدول ۴-۱۸: مقایسه عوارض جانبی در انتهای ماه دوم درمان در دو گروه دارویی .....	۵۱
جدول ۴-۱۹: مقایسه اریتم پوست صورت در انتهای ماه دوم درمان در دو گروه دارویی .....	۵۳

## فهرست نمودار ها

### عنوان صفحه

- نمودار ۱-۴: توزیع فراوانی وضعیت تاهل خانم های مبتلا به آکنه متوسط در دو گروه دارویی.....۴۲
- نمودار ۲-۴: روند تغییرات Score آکنه در فواصل درمان بیماران مبتلا به آکنه در دو گروه دارویی.....۴۹
- نمودار ۳-۴: روند تغییرات میانگین ASI در فواصل دو ماهه درمان بیماران مبتلا به آکنه در دو گروه دارویی.....۵۰
- نمودار ۴-۴: نوع عوارض جانبی ایجاد شده در انتهای ماه دوم درمان در دو گروه دارویی.....۵۲
- نمودار ۵-۴: نوع درماتیت سبوره ایجاد شده در انتهای ماه دوم درمان در دوگروه دارویی.....۵۳

# فصل اول

## مقدمه و بیان مسئله

## ۱-۱ مقدمه و بیان مسئله

آکنه ولگاریس التهاب مزمن واحدهای پیلوسباسه بوده و مناطقی مثل صورت، گردن، پشت، سینه و بازوها را که دارای غدد سباسه فراوانی هستند، درگیر می کند. (۱-۳) این بیماری به عنوان شایعترین بیماری پوستی در سنین نوجوانی و جوانی شناخته می شود. شیوع آکنه در سنین نوجوانی ۳۵ تا بیش از ۹۰ درصد تخمین زده شده است. (۴،۵) در یک مطالعه جامعه محور، آکنه در ۵۶٪ پسرها و در ۴۵٪ دخترهای ۱۴ تا ۱۶ ساله مشاهده گردید. (۶) آکنه تمایل به بهبودی در دهه سوم زندگی دارد با این حال طبق مطالعات این بیماری در سنین ۳۰ تا ۳۹ سال در ۲۰٪ مردان و ۳۵٪ زنان، در سنین ۴۰ تا ۴۹ سال در ۱۲٪ مردان و ۲۶٪ زنان و در سنین بالای ۵۰ سال در ۷٪ مردان و ۱۵٪ زنان مشاهده شده است. (۵)

آکنه با عواملی همچون رژیم غذایی، سیکل قاعدگی، تعریق، نور آفتاب، شغل، استرس های روحی، رادیاسیون، ژنتیک، مواد شوینده و لوازم آرایشی در ارتباط است. (۱، ۷-۱۱) عدم درمان به موقع این بیماری می تواند منجر به برجای گذاشتن اسکارهای دائمی و پوست نازیبایی برای فرد شود. همینطور این بیماری منجر به عوارض روانی مهمی می گردد. مطالعات بیانگر این است که آکنه در ۷۰٪ موارد به پرخاشگری، ۶۳٪ موارد به اضطراب، ۶۷٪ به از دست دادن اعتماد به نفس و ۵۷٪ موارد به دوری از اجتماع و انزوا منجر می شود و در موارد نادر منجر به مورتالیتی ناشی از خودکشی می گردد. (۱۲-۱۶)

در بخش های درمانی، طبقه بندی آکنه از نظر شدت، برای تصمیمات درمانی بسیار مفید است و فاکتورهایی شامل، طول مدت بیماری، پاسخ به درمان، استعداد به ایجاد اسکار، اریتم های بعد از التهاب، پیگمانتاسیون، هزینه درمان و ترجیح درمانی بیمار در نظر گرفته می شود. (۱۷ و ۱۸) در بیماران با آکنه خفیف فقط فراورده های موضعی، آکنه متوسط داروهای خوراکی همراه با فراورده های موضعی استفاده می شود. در بیماران با آکنه شدید آنتی بیوتیک و در صورت نیاز ایزوترتینوئین خوراکی باید مدنظر باشد.